

DC

L20 ANSWER 39 OF 44 CA COPYRIGHT 2001 ACS

Accession Number

104:10611 CA [Full Text](#)

Title

Sustained-release, topical compositions containing polyoxyethylene castor oil ether and sorbitan esters as dispersion bases

Inventor

Kojima, Nobuo; Yoshikawa, Masaru; Yanagibashi, Norio; Abe, Miyuki; Fukuda, Hidenori; Toda, Haruhiko

Patent Assignee/Corporate Source

Lion Corp., Japan

Source

Japan Kokai Tokkyo Koho, 10 pp. CODEN: JKXXAF

Language

Japanese

Patent Information

| PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|-------------|------|----------|-----------------|----------|
| JP 60149531 | A2 | 19850807 | JP 1984-5643 | 19840118 |
| JP 04055165 | B4 | 19920902 | | |

Abstract

Sustained-release, topical compns. for skin or mucosa application consist of cationic surfactants and active ingredients with addition of 100 parts polyoxyethylene castor oil ether and(or) polyoxyethylene hardened castor oil ether and 3-30 parts sorbitan polyesters as dispersing bases. Thus, a topical pharmaceutical was prepared containing polyoxyethylene hardened castor oil 9, sorbitan trioleate [26266-58-0] 1, benzethonium chloride [121-54-0] 0.2, dibucaine-HCl [61-12-1] 0.1, naphazoline-HCl [550-99-2] 0.1, chlorpheniramine maleate [113-92-8] 0.2, allantoin [97-59-6] 0.1 and EtOH 10 g with addition of H₂O to 100 mL.

39
DC

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-149531

⑥ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)8月7日

A 61 K 47/00
7/00
9/00

6742-4C
7306-4C
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑭ 発明の名称 持続性局所用剤組成物

⑰ 特 願 昭59-5643

⑱ 出 願 昭59(1984)1月18日

| | | | |
|---------|--------------------------|-----|------------------|
| ⑲ 発 明 者 | 小 島 | 信 雄 | 東京都杉並区阿佐谷南1-37-3 |
| ⑲ 発 明 者 | 吉 川 | 勝 | 東京都杉並区上井草1-26-12 |
| ⑲ 発 明 者 | 柳 橋 | 憲 夫 | 東京都杉並区上井草1-26-12 |
| ⑲ 発 明 者 | 阿 部 | 深 雪 | 市川市国分5-12-22 |
| ⑲ 発 明 者 | 福 田 | 英 憲 | 南足柄市塚原2558-7 |
| ⑲ 発 明 者 | 戸 田 | 晴 彦 | 千葉市真砂2-15-1-118 |
| ⑳ 出 願 人 | ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号 | | |
| ㉑ 代 理 人 | 弁理士 阿 形 明 | | |

明 細 書

1. 発明の名称 持続性局所用剤組成物

2. 特許請求の範囲

1 (i)陽イオン性界面活性剤0.005~0.5重量%、(ii)薬効成分の有効量及び(i)、(A)ポリオキシエチレンヒマシ油エーテル及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルの中から選ばれた少なくとも1種のエトキシレートと、(B)このエトキシレート100重量部当り3~30重量部の長鎖脂肪酸のソルビタンポリエステルのベシクル分散液とから成る持続性局所用剤組成物。

2 (A)成分がエチレンオキシド平均付加モル数7~20のエトキシレートである特許請求の範囲第1項の記載の持続性局所用剤組成物。

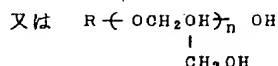
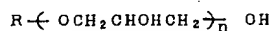
3 (B)成分が炭素数16~18の長鎖脂肪酸のソルビタンポリエステルである特許請求の範囲第1項記載の持続性局所用剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、薬効成分の皮膚、粘膜等に対する吸着性を増大させ、滞留性を向上させることにより徐放性を付与して、長期間にわたって薬効を持続させるようにした局所用剤組成物に関するものである。さらに詳しくいえば、本発明は、特定のベシクルを陽イオン性界面活性剤とともに、薬効成分を含む水性媒質中に配合し、薬効成分の皮膚、粘膜等に対する吸着性を増大させた持続性局所用剤組成物に関するものである。

従来、両親媒性物質が水中においてベシクルすなわち小胞体を形成することが知られており、例えば天然物中にもリン脂質によるリポソーム、不飽和脂肪酸によるウファソームなどのベシクルが存在している。この種のベシクルは、安定な分散液であるため、化粧品、医薬品などへの応用が図られているが、前記した天然に存在するベシクルは、安全性の点では問題ないとしても価格が高いため、大量消費用としては不適当であつた。

しかるに、最近に至り、非イオン性界面活性剤を用いたベシクルすなわちニオゾームが見出され、容易に入手可能な原料によるベシクル分散液の形成、例えば一般式



(式中のRは炭素数12~30の脂肪族炭化水素基、nは1~6の整数)

で示される非イオン性界面活性剤によるベシクルの形成(特開昭52-6375号公報)、グリセリンジアルキルエーテルの酸化エチレン付加物及びミリスチン酸ステアリアルアミドの酸化エチレン付加物によるベシクルの形成([J. Colloid Interface Sci.], 第82巻、第2号、第401~417ページ)などが報告されている。

他方、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルやポリオキシエチレンソルビトールテトラオレ

ートがコンセントリックラメラ液晶を形成することは知られている(「日本化学雑誌」、1981年、第11号、第1691~1696ページ)。

ところで、ベシクルはコンセントリックラメラ液晶の特殊な形態ということができ、その相違点は界面活性剤が2分子膜若しくは多重膜を形成し、その内部に実質的な親水性の空洞を形成し、水又は水溶液を含有する点にある。したがって、このベシクルを形成するためには、界面活性剤分子がベシクルを形成しやすい曲率を有するラメラ2分子膜をつくるように配向することが必要である。しかしながら、前記のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルはコンセントリックラメラ液晶を形成するものの、よく知られているように酸化エチレン付加モル数の異なる複数の化合物の混合物であるため、それが形成するコンセントリック液晶の状態は一様でなく、はつきりしたベシクル構造はみられない。

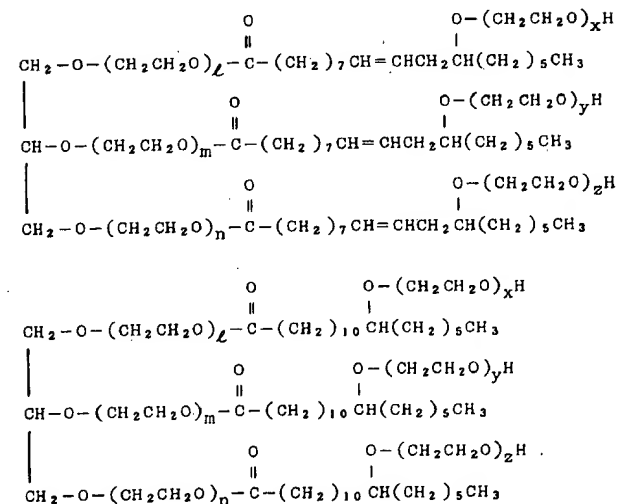
本発明者らは、公的機関により食品や化粧品などに使用が認められ、かつ容易に入手しうる界面

活性剤を用いたベシクル分散液を開発するために、種々研究を行い、先に界面活性剤として、非イオン性のポリオキシエチレンヒマシ油エーテルやポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルを用い、これに長鎖脂肪酸のソルビタンポリエステルを、所定の割合で添加することにより、該界面活性剤がベシクルを形成しやすい曲率で配向して容易にベシクルが形成されることを見出したが、さらにこのベシクルの実用化を図るために研究を続けた結果、このベシクルは陽イオン界面活性剤の共存下において、皮膚や粘膜への吸着性が増大し、したがってこれを局所用剤に配合すれば滞留性の高い徐放性を有するものとしうることを見出し、この知見に基づいて本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は、(イ)陽イオン性界面活性剤0.005~0.5重量%、(ロ)薬効成分の有効量、(ハ)(A)ポリオキシエチレンヒマシ油エーテル及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルの中から選ばれた少なくとも1種のエトキシレートと、(ニ)このエトキシレート100重量部当り3~30重量部の

長鎖脂肪酸のソルビタンポリエステルのベシクル分散液とから成る持続性局所用剤組成物を提供するものである。

本発明組成物の(A)成分として用いられるエトキシレートは、ポリオキシエチレンヒマシ油エーテル又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルであるが、これらは、一般式



で示される構造を有するものである。

これらのエトキシレートは単独で用いてもよいし、また2種以上混合して用いてもよく、そのエチレンオキッド平均付加モル数(前記の式において $l+m+n+x+y+z$ である)は7~20、特に8~15の範囲が好適である。

本発明のベシクル分散液において(b)成分として用いる長鎖脂肪酸のソルビタンポリエステルについては、その長鎖脂肪酸残基の炭素数が14~18のもの、特に16~18のものが好ましい。またそのエステル化度は2.5~3.5の範囲、特に2.8~3.2の範囲が好適である。このようなものとしては、例えばソルビタントリパルミテート、ソルビタントリオレート、ソルビタン牛脂脂肪酸トリエステルなどを挙げることができる。

本発明組成物における(a)成分と(b)成分との割合は、(a)成分100重量部当り(b)成分3~30重量部の範囲にすることが必要であり、好ましくは100:5ないし100:25の範囲である。

(a)成分単独の場合は、コンセントリックラメラ

液晶は形成されるものの、電子顕微鏡観察によるとベシクルの形成は認められない。

しかしながら、少量の(b)成分を添加すると、界面活性剤がベシクルを形成しやすい曲率で配向してベシクルが形成される。(a)成分と(b)成分との割合が前記の範囲内であると、使用した界面活性剤の形成する会合体のほとんど全部がベシクルを形成する。またベシクルの安定性及び担持させた種々の薬効成分の保持力などを考慮して好ましい範囲が選択される。また、(a)成分と(b)成分の含有量は組成物全量に対して0.1~50重量%の範囲が望ましく、さらに1~35重量%の範囲が好適である。

次に、本発明組成物において、これらのベシクルと共存させる陽イオン性界面活性剤としては、例えば塩化ベンザルコニウムや塩化ベンゼトニウム、セチルビリジニウムアンモニウムクロリドのようなアルキルビリジニウム塩、パルミチル、ステアリルアミン、硬化牛脂アルキルアミンなどの炭素数14~22の長鎖アルキルアミン及びこれ

らの塩、ジパルミチルアミン、ジステアリルアミン、ジ硬化牛脂アルキルアミンなどの炭素数14~22のジ長鎖アルキルアミン及びこれらの塩、パルミチルトリメチルアンモニウム塩、ステアリルトリメチルアンモニウム塩、オレイルトリメチルアンモニウム塩、硬化牛脂アルキルトリメチルアンモニウム塩などのモノ長鎖アルキルトリ短鎖アルキル型第四級アンモニウム塩、ジステアリルジメチルアンモニウム塩、ジ硬化牛脂アルキルジメチルアンモニウム塩などの炭素数14~22のアルキル基を2個有するジアルキル型第四級アンモニウム塩、ビスヒドロキシエチルステアリルアミン、ビスヒドロキシエチル硬化牛脂アルキルアミン、ポリオキシエチレンステアリルアミンなどの炭素数14~22の長鎖アルキルアミンの酸化アルキレン付加物及びその塩、ステアリン酸とヒドロキシエチルエチレンジアミンとの脱水環化生成物の四級化物などの炭素数14~22のアルキル基を有する2-アルキル置換イミダゾリニウム塩などが挙げられる。

また、本発明組成物に含ませることができる薬効成分は、通常の局所用剤の薬効成分として慣用されているものであれば何でもよく、特に制限はない。このような薬効成分としては、例えば以下に示すようなものが用いられる。

(1) 殺菌消毒剤

塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルビリジニウム、クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、パルミチルトリメチルアンモニウムクロリド、チモール、塩化デカニウム、チメロサル、マーキュロクロム、プロテイン銀、クロラミン、次亜塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム、ヨウ素、ヨウ化ナトリウム、ヨードチンキ、ポビドンヨード、ヨードホルム、オキシドール、過マンガン酸カリウム、過ホウ酸ナトリウム、エタノール、イソプロパノール、フェノール、クレゾール、ピチオノール、アクリノール、塩化メチルロザニリン、ニトロフラゾン、レゾルシン、臭化ドミフェン、テゴール51、ピオゾール、クロロブタノール、サリチル酸、ヘキサクロロフ

エン、ベンジルアルコール、安息香酸、クレオソート、アクリフラビン、サリチル酸フェニル、N-ラウロイルサルコシンナトリウム、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン。

(2) サルファ剤

ホモスルファミン、スルファミン、スルフィソキサゾール、スルフィソキサゾールナトリウム、スルファメトキサゾール、スルフィソミジン、スルファジアジン、スルフィソミジンナトリウム、スルファメトキサゾールナトリウム。

(3) 局所麻酔剤

塩酸ジブカイン、塩酸プロカイン、塩酸ヘキシチオカイン、ベンジルアルコール、アミノ安息香酸エチル、ベンゾカイン、塩酸テトラカイン、塩酸テーカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸メビパカイン、塩酸ブビルカイン、塩酸コカイン、塩酸カタカイン、塩酸プロビトカイン、塩酸ブタニカイン、塩酸オキシブタニカイン、塩酸メブリンブタニカイン、塩酸ビベロカイン、クロロブタノール、塩酸メブリンカイン、塩酸エビロカ

イン、塩酸イソチベンジル、ジフェンヒドラミン、塩酸イブプロヘプチン、ジフェニルイミダゾール。

(6) 鎮咳きよ痰剤、ぜんそく治療剤

塩酸メチルエフェドリン、塩酸エフェドリン、ノスカピン、リン酸コデイン、デキストロメトルファン、オキシラミン、チベビジン、メチルエフェドリン、インプロテレノール、クロルブレンナリン、サルブタモール、トリメトキノール、ババベリン、アミノファイリン、ペンプロベリン、アボモルヒネ、エメチン、ピロカルピン、チステイン、テレピン油、ユーカリ油、グアヤコール。

(7) ビタミン類

レシチン、ニコチン酸アミド、エルゴカルシフェロール、カルシフェロール、トコフェロール、酢酸トコフェロール、イクタモール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、パントテニルエチルエーテル、酪酸リボフラビン、チアミン油、ジカブリン酸ピリドキシン、アスコルビン酸、塩酸ピリドキシン、リボフラビン、パントテン酸カルシウム、シアノコバラミン、ビタミンA、パン

イン、テーカイン。

(4) 止血剤、血管収縮剤

硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレクリン、塩酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸トラマゾリン、エビネフィリン、トロンビン、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、アスバラギン酸カルシウム、サイクロナミン、塩化第二鉄、ε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロム、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸ナトリウム、ルチン、ヘスベリジン、メチルエフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、ヒノキチオール、エビジヒドロコレステリン。

(5) 抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤

クロタミトン、塩酸トンジルアミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸メトジラジン、塩酸プロメタジン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、テシツトデシチ

テノール、水溶性ビタミンA、デキスパンテノール、フラビンアデニンジスクレオチド。

(8) ホルモン剤

安息香酸エストラジオール、ヘキセストロール、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン。

(9) 細胞賦活剤

アズレン、水溶性アズレン、クロロファイリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、尿素、アミノエチルスルホン酸、アラントイン、L-アスバラギン酸カリウム、L-アスバラギン酸マグネシウムカリウム、クロロフィル、銅クロロフィンナトリウム、グアレナートナトリウム、グアヤコールスルホン酸カリウム。

(10) 抗生物質

クロラムフェニコール、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、トリコマイシン、クロトリマゾール、バシトラジン、硫酸コリスチン、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、ラクトビオエリスロマイシン。

011 非ステロイド系消炎剤

グリチルレチン酸、フルフェナム酸、メフェナム酸、インドメタシン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、グリチルリチン酸ジカリウム、グリテール、フェニルブタゾン。

012 ステロイド剤

ヒドロコルチゾン、デキサメサゾン、ベタメサゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸デキサメサゾン、ベタメサゾンワレレート、トリアムシノロンアセトニド、フルオロメドロン、ベタメサゾン。

013 生薬、漢方薬

ローズマリーエキス、エンゴサク、ホウオウエキス、シンジュエキス、カンゾウエキス、コハクエキス、シヨウマエキス、ニンジンエキス、キキョウエキス、カミツレチンキ、マオウエキス、トコンエキス、オウレンエキス、キキョウ根エキス、ペニバナエキス、アロエエキス、ラタニアチンキ、ミルラ流エキス、チヨウジ油、桂皮油、オウバクエキス、イヌザンシヨウエキス、トウキエキス、

ワニルアミド。

014 消化性かいよう治療剤

メチルメチオニンスルホニウムクロリド、塩酸ビベタナート、L-グルタミン、ヨウ化イソプロバミド、塩酸ヒスチジン、オキセサゼイン、スルピリド、ウロガストロン、スクラルファート、アルジオキサ、ゲルファナート、グリチルリチン、グアレオートナトリウム、塩酸クロルベンゾキサミン、臭化ベンチエネート、臭化グリコピロニウム。

015 副交感神経作用剤

メチル硫酸ネオスチグミン。

016 養毛剤

塩化カプロニウム。

これらの薬効成分は、単独で用いてもよいし、また必要に応じ2種以上組み合わせて用いてもよい。

なお、前記した陽イオン性界面活性剤として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルビリジニウムのような、それ自体薬効成

シヤクヤクエキス、トウガラシエキス、トウガラシチンキ、アルニカエキス、ペラドンナエキス、コウカエキス、ロートエキス、モクキンビチンキ、ヒノキチオール、サンシン浸出液、ソウジュツチンキ、シコンエキス、ユーカリ油、サンフロン末エキス、ニクズクエキス、ダイオウエキス、前記エキス、チンキ剤で使用される植物のオレオレジン。

017 寄生性皮膚疾患治療剤

塩酸ジマゾール、チアントール、ナイスタチン、ハロプロジン、ウンデシレン酸、フェニルヨードウンデシノエート、酢酸ビスデカリウム、トルナフタート、グリセオフルビン、ピロニトリン、シツカニン。

018 酵素製剤

デキストラナーゼ、塩化リゾチーム、アミラーゼ、リパーゼ、プロテアーゼ。

019 局所刺激剤

カンフル、d-ボルネオール、カフエイン、メントール、タンニン酸、イクタモール、ノニル酸

分となりうるものを使用した場合には、特に他の薬効成分を加えずに所望の塗布剤組成物とすることもできる。

これらの薬効成分の配合量は適応部位、適応症状によつて変わるが、通常は組成物全量に基づき0.001~60重量%の範囲内で選ばれる。

本発明組成物を調製する方法については特に制限はなく、例えば、(A)成分、(B)成分、(I)成分すなわち陽イオン性界面活性剤及び(II)成分すなわち薬効成分との混合物中へ水を加えて混合させる方法。前記(A)、(B)、(I)及び(II)成分の混合物を水へ加えて混合させる方法。あらかじめ(II)成分を溶解させた水溶液を、(A)成分、(B)成分及び(I)成分の混合物へ加えて混合させる方法。あるいはあらかじめ(A)成分と(II)成分を混合した混合物中に、(I)成分と(II)成分とを溶解させた水溶液を加えて混合する方法などで行うことができる。また、これら以外の添加順序に従つて調製することもできる。

このようにして得られたベシクル分散液は、所望に応じ任意の濃度に希釈して使用に供すること

もできる。

本発明組成物は、使用した界面活性剤によつて形成される会合体の実質的な全量がベシクルを形成し、かつ長期間の安定性を有しており、また安価で安全性があり、かつ容易に入手しうる界面活性剤物質を使用しているため、実用性が極めて高いという利点を有している。

さらに、本発明組成物は次に示すような特徴を有しているため、外用殺菌消毒剤、化膿性疾患治療剤、外用鎮痛剤、鎮痒剤、収れん剤、消炎剤、皮膚病治療剤、皮膚軟化剤、毛髪用剤、歯科口腔処置剤、鼻腔咽頭塗布剤、点眼剤、消化器管系処理剤などとして好適である。

- (1) 薬効成分がベシクル内部(水相)又は膜内に、あるいはその両方に保持され安定化している。
- (2) ベシクルを構成する膜が細胞膜類似の構造を有するため、生体膜との相互作用が強くて生体組織に対する吸着性に優れ、生体表面に比較的長時間滞留することもでき、ベシクル内部あるいは膜内に包み込まれた有効成分の生体内への吸収性も良

ルフェニラミン0.2g及びアラントイン0.1gを加え、エタノール10gと水を加えて全量を100mlとすることにより、外用塗布剤組成物を調製した。

このようにして得た組成物を水で50倍に希釈し、その8.0mlを試験管に採り、この中へクラチンパウダー0.1gを加え、2分間振り混ぜたのち3000rpmで5分間遠心分離し、上澄液について薬効成分の含有量を測定した。

次に残留したクラチンパウダー層に水道水8mlを加え、2分間かき混ぜたのち、再び遠心分離し、得られた上澄液中の薬効成分の含有量を測定した。このようにして水洗、遠心分離を3回繰り返したのち、各回ごとに各上澄液中の各薬効成分量からクラチンパウダーに対する吸着滞留量を算出した。

他方、対照として、塩化ベンゼトニウム0.2g、塩酸ナフアゾリン0.1g、塩酸ジブカイン0.1g、マレイン酸クロルフェニラミン0.2g、アラントイン0.1g及びエタノール10gとを混合し、これを水で100mlまで希釈した溶液を調製し、上記

好である。

- (3) ベシクルが陽イオン化されているため、血液、体液、水などでぬれている部位やそれらが流動している部位においても、吸着、滞留性が高く、また水洗などによつても簡単に離脱することがない。
- (4) ベシクルはエマルジョン(マイクロエマルジョン、多相エマルジョンを含む)に比較して安定性がよく、希薄溶液でも安定に存在する。

なお、ベシクルは基本的には電子顕微鏡による観察(視覚判定、写真など)によつて確認されるが、偏光顕微鏡下での十字ニコルの有無により、ある程度の推測ができる。

次に実施例によつて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例1

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(エチレンオキシド平均付加モル数10)9gとソルビタントリオレート1gと塩化ベンゼトニウム0.2gを混合し、さらに薬効成分として塩酸ナフアゾリン0.1g、塩酸ジブカイン0.1g、マレイン酸クロ

と同様にしてクラチンパウダーに対する各薬効成分の吸着滞留量を算出した。

このようにして得た試料中の各薬効成分の吸着滞留量を対照における吸着滞留量と各回ごとに比較した結果を第1表に示す。

第1表

| 薬効成分 | 吸着性(対照に対する倍数) | | | |
|----------------|---------------|------|------|------|
| | 洗浄0回 | 洗浄1回 | 洗浄2回 | 洗浄3回 |
| 塩酸ナフアゾリン | 2 | 2.5 | 3 | 3 |
| 塩酸ジブカイン | 2 | 2.5 | 3 | 3 |
| マレイン酸クロルフェニラミン | 2 | 2.5 | 3 | 3 |
| アラントイン | 3 | 3.3 | 4 | 5 |

この表から明らかなように、本発明組成物は皮膚に対する吸着性、滞留性が高い。

実施例2

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(エチレンオキシド平均付加モル数10)9gとソルビタントリオレート1gと塩化セチルピリジニウム0.2g

第 2 表

| 試 料 | ラット数(匹) | 引張強度 (g/cm) |
|--------|---------|-------------|
| 対 照 | 10 | 466±60.5 |
| 本発明組成物 | 10 | 570±83.3 |
| 比較例 | 10 | 520±82.8 |

この表から明らかなように薬効成分の適用により、治癒が促進されている。

次に、各試料を塗布した1分後水洗すること以外は前記と全く同様にして、切傷部の引張強度を測定した。その結果を第3表に示す。

第 3 表

| 試 料 | ラット数(匹) | 引張強度 (g/cm) |
|--------|---------|-------------|
| 対 照 | 10 | 466±60.5 |
| 本発明組成物 | 10 | 550±72.3 |
| 比較例 | 10 | 473±66.0 |

を混合し、これに薬効成分として塩酸ジフェンヒドラミン0.5g、塩酸リドカイン0.1g及びアロエエキス1.0gを加え、全量が100mlになるまで水で希釈することにより、外用塗布剤組成物を調製した。

体重150g前後のウイスター系雄ラット10匹の背部皮膚に長さ4cmの切傷をつくりミュツヘル鉗子で傷口を閉塞した後、上記の塗布剤組成物約2mlを1日2回ずつ7日間連続して施し、その治療効果を試験した。8日目に背部皮膚を剥離し、インストロン引張試験機により、切傷部の引張強度を測定した。

また、比較のために、なんら治療を施さない場合(対照)及び塩化セチルピリジニウム0.2g、塩酸ジフェンヒドラミン0.5g、塩酸リドカイン0.1g及びアロエエキス1.0gのみを含む水溶液を施した場合(比較例)についても同様の試験を行った。

得られた結果を第2表に示す。

この表から明らかなように、本発明組成物は、水洗によつても皮膚上への高い滞留性を示しているため、治療効果が比較例よりも優れている。

実施例3

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(エチレンオキンド平均付加モル数10)9gとソルビタントリオレート1gと塩化ベンゼトニウム0.2gとローズマリーエキス1.0gに、少量の香料とサツカリンを加え、さらにエタノール10gと水を加えて全量を100mlとすることにより洗口剤を調製した。

このようにして得た洗口剤を0.1Mリン酸緩衝液(pH9)で40倍に希釈したのち、メチルメルカプタン量の多い4人をパネルとして選んで消臭実験した。すなわち、被験者の口腔内に上記の希釈液40mlを15秒間含ませ吐き出させるプロセスを2回繰り返したのち、水道水でうがいさせ、洗口前と洗口後の口臭の強さを評価者3名によつて官能評価した。この際の評点は次の基準により洗口前の口臭に対しての相対的強度で表わした。

| | |
|-------|---------------|
| + 2 | 洗口前より口臭が非常に強い |
| + 1 | 強い |
| + 0.5 | やや強い |
| 0 | 普通 |
| - 0.5 | やや弱い |
| - 1 | 弱い |
| - 2 | 非常に弱い |

このようにして得られた結果を口臭の相対強度の経時的変化を示す実線グラフとして添付図面に示す。

なお、比較のために、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油とソルビタントリオレートとを含まない洗口剤を調製し、これを用いて上記と同様に消臭実験した結果を破線グラフとして併記した。

このグラフから明らかなように本発明組成物は、消臭効果が高く、しかも持続性を有している。

実施例4

100ml容ビーカーに第4表に示すような量の各成分を秤量し、よく混合した。次にこの混合物に第4表に示すような量の水を加え、マグネチック

スターラーで均一になるように十分混合した。試料 1 及び 2 からは流動性を有するやや透明感のある乳白状のベシクル分散液を得た。この分散液におけるベシクルの形成は電子顕微鏡により確認し、その粒径はいずれも 0.1～5 ミクロンの範囲であった。

第 4 表

| 成 分 名 | 試料 1 | 試料 2 | 試料 3 |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|
| フルフエナム酸 | 0.1 g | 0.1 g | 0.1 g |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテル ($\bar{p}=10$) | 12 g | 12 g | - |
| ソルビタントリオレート | 1.2 g | 1.2 g | - |
| 塩化ベンゼトニウム | 0.3 g | - | - |
| エタノール | 20 g | 20 g | 20 g |
| 水 | 残 | 残 | 残 |
| 計 | 100 g | 100 g | 100 g |

このようにして得られた分散液を 20 倍量の生理食塩水で希釈したものを被験液とし、一方生体表面積のモデルとしてゴールデンハムスターウナークポーチ部位の粘膜 4 ml (表面積) を剥離し、その切片を生理食塩水で洗浄したチークポーチ粘膜を被験液 8 ml (被験液中のフルフエナム酸量を A mg とする。) に入れ、温度 40℃ で 5 分間振とうする。振とう後の上澄液中のフルフエナム酸量を測定する。(B mg とする。)

チークポーチ粘膜は生理食塩水 4 ml を加え 40℃ で 5 分間振とうする操作を 5 回繰り返す振とう後の 3 回及び 5 回洗浄の時の上澄液を測定 (C mg) し下記式によりフルフエナム酸のチークポーチ粘膜への吸着、滞留量を算出した。

チークポーチ粘膜への吸着滞留量 = A - B - C
このようにして得た試料中のフルフエナム酸の吸着、滞留量を対照 (試料 3) における吸着滞留量と各回ごとに比較した結果を第 5 表に示す。

第 5 表

| 試料 名 | 吸着滞留性 (対照に対する倍数) | | |
|------|------------------|--------|--------|
| | 洗浄 0 回 | 洗浄 3 回 | 洗浄 5 回 |
| 1 | 5 | 5 | 5 |
| 2 | 3 | 2 | 1.5 |

この表から明らかなように試料 2 のベシクル分散液は試料 3 (対照) と比較して粘膜に対する吸着性は高く、洗浄により薬効成分 (フルフエナム酸) が脱離するが、試料 1 (本発明) は粘膜に対する初期の吸着量も高くさらに洗浄操作によつても高い吸着性を維持 (滞留性) している。

次に本発明組成物の処方例を示す。

処方例 1 化膿性皮膚疾患治療剤

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------------------------------|---------|
| 塩化ベンゼトニウム | 0.2 |
| スルファメトキサゾール | 4 |
| モノエタノールアミン | 0.99 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 9 |
| ソルビタントリオレート | 1 |

| | |
|------------|-----------------|
| 硫酸フラジオマイシン | 1 |
| エタノール | 10 |
| 水 | 全量 100 ml になるまで |

処方例 2 外用消炎鎮痛剤

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------------------------------|-----------------|
| メントール | 2 |
| d-カンフル | 2 |
| チモール | 0.5 |
| 酢酸トコフェロール | 0.2 |
| サリチル酸メチル | 3 |
| サリチル酸グリコール | 1 |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.1 |
| トウガラシエキス | 0.25 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 9 |
| ソルビタントリオレート | 1 |
| エタノール | 30 |
| 水 | 全量 100 ml になるまで |

処方例 3 寄生性皮膚疾患治療剤

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------|---------|
| クロトリマゾール | 1 |

| | |
|----------------------------------|-----|
| 塩化ベンザルコニウム | 0.2 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 9 |
| ソルビタントリオレート | 1 |
| エタノール | 10 |

水 全量 100 ml になるまで

処方例 4 毛髪用剤

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------------------------------|---------|
| 安息香酸エストラジオール | 0.001 |
| ヒドロコルチゾン | 0.0016 |
| 塩化カプロニウム | 0.5 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 9 |
| ソルビタントリオレート | 1 |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.02 |
| エタノール | 10 |

水 全量 100 ml になるまで

処方例 5 殺菌消毒剤

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------------------------------|---------|
| 塩化ベンゼトニウム | 0.2 |
| 塩化リゾチーム | 0.5 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 9 |

| | |
|-------------|-----------------|
| ソルビタントリオレート | 1 |
| エタノール | 10 |
| 水 | 全量 100 ml になるまで |

処方例 6 うがい薬

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------------------------------|---------|
| 塩化ベンゼトニウム | 0.2 |
| グアレナートナトリウム | 0.3 |
| メントール | 0.6 |
| チモール | 0.1 |
| d-ボルネオール | 0.1 |
| アスコルビン酸 | 0.2 |
| マレイン酸クロルフェニラミン | 0.2 |
| 塩酸メチルエフェドリン | 0.2 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 9 |
| ソルビタントリオレート | 1 |
| エタノール | 10 |

水 全量 100 ml になるまで

これを水で 20 倍に希釈して使用する。

処方例 7 鼻腔咽喉塗布剤

| 成 分 | 含有量 (g) |
|-----|---------|
|-----|---------|

| | |
|----------------------------------|------|
| 塩酸ナファゾリン | 0.05 |
| グリチルリチン酸ジカルcium | 0.3 |
| 塩化リゾチーム | 0.5 |
| 塩酸プロカイン | 0.1 |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.02 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 9 |
| ソルビタントリオレート | 1 |
| エタノール | 10 |

水 全量 100 ml になるまで

処方例 8 点眼薬 A

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------------------------------|---------|
| 塩化ベンザルコニウム | 0.01 |
| フラビンアデニンヌクレオチド | 0.02 |
| スルファメトキサゾール | 4 |
| モノエタノールアミン | 0.99 |
| メチル硫酸ネオスチグミン | 0.002 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 3 |
| ソルビタントリオレート | 0.3 |

水 全量 100 ml になるまで

処方例 9 点眼薬 B

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------------------------------|---------|
| 塩化ベンザルコニウム | 0.01 |
| フルオロメトロン | 0.1 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 3 |
| ソルビタントリオレート | 0.3 |
| ホウ酸 | 1.5 |

水 全量 100 ml になるまで

処方例 10 点眼薬 C

| 成 分 | 含有量 (g) |
|----------------------------------|---------|
| 塩化ベンザルコニウム | 0.01 |
| ラクトビオン酸エリスロマイシン | 0.5 |
| コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム | 0.5 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) | 3 |
| ソルビタントリオレート | 0.3 |

水 全量 100 ml になるまで

処方例 11 胃腸薬

| 成 分 | 含有量 (g) |
|--------------------|---------|
| 塩化ベンザルコニウム | 0.05 |
| メチルメチオニンスルホニウムクロリド | 0.5 |
| グリチルリチン | 0.7 |

銅クロロフィンナトリウム 0.1
 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 ($\bar{p}=10$) 9
 ソルビタントリオレート 1
 水 全量 100 ml になるまで

前述したいずれの処方例においてもベシクル化剤の分離は認められず、良好な安定性を示した。

4. 図面の簡単な説明

図面は本発明による洗口剤と従来の洗口剤との消臭効果を示すグラフである。

特許出願人 ライオン株式会社
 代理人 阿 形 明

